

Universidad de Los Andes
Facultad de Medicina
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes
Instituto de Investigaciones Cardiovasculares
Servicio de Cirugía Cardiovascular
Postgrado de Cirugía Vascular Periférica, Angiología y Linfología



**Hipercoagulabilidad Asociada a COVID-19 en el Instituto
Autónomo Hospital Universitario de Los Andes Mérida, Venezuela
Marzo 2020 - Enero 2021.**

AUTOR: Dra. Carmen Elena Salas Vera
TUTOR (A): Dra. Mary del Socorro Delgado Sánchez
COTUTOR: Dr. Ciro Angulo
Asesor Estadístico: Guillermo Terán-Ángel

Mérida, Abril 2021



**Hipercoagulabilidad Asociada a COVID-19 en el Instituto
Autónomo Hospital Universitario de Los Andes Mérida, Venezuela
Marzo 2020 - Enero 2021.**

www.bdigital.ula.ve

Trabajo especial de grado presentado por la especialista en Cirugía General: Dra. Carmen Elena Salas Vera, C.I. V.- 17.455.674. Ante el Consejo de la Facultad De Medicina de la Universidad de Los Andes, como credencial de mérito para la obtención del título académico: **Especialista en Cirugía Vascular Periférica, Angiología y Linfología.**

C.C.Reconocimiento

AUTOR:

Dra. Carmen Elena Salas Vera

Médico Especialista en Cirugía General

Residente de Tercer año del Postgrado de Cirugía Vascul ar Periférica, Angiología y Linfología I.A.H.U.L.A

TUTOR (A):

Dra. Mary del Socorro Delgado Sánchez

Cirujano Cardiovascular

Médico Adjunto al Servicio de Cirugía Cardiovascular

Jefe de la Unidad Docente Asistencial de Cirugía Vascul ar Periférica, Angiología y Linfología

Profesora asistente del servicio de Cirugía Cardiovascular - Universidad de Los Andes

COTUTOR:

Dr. Ciro Angulo

Médico Especialista en Medicina Interna

Médico Adjunto al área de emergencia del IAHULA

Jefe del área COVID-19 IAHULA

Profesor asistente del servicio de Medicina Interna - Universidad de Los Andes

ASESOR ESTADÍSTICO:

Guillermo Terán-Ángel

Biólogo-Immunólogo

Prof. Facultad de Medicina, Instituto de Immunología Clínica, ULA

Sociedad Wills Wilde AC

AGRADECIMIENTOS

A Dios todo poderoso por permitirme estar en este lugar y en este momento llevando a cabo la culminación de esta meta.

A mi amado esposo Cristian Pino, con quien me he atrevido a soñar e idear un gran futuro, lleno de amor, respeto, comprensión, pero sobretodo compromiso, para acompañarnos y complementarnos cada día, para que nuestros retoños Cristian Gabriel y Cristian Santiago crezcan en el mejor mundo que le podamos ofrecer. Eres increíble a mis ojos, Gracias por todo lo que haces por nosotros, ¡Te amo!

A mi *Mamma* Yudith, quien se ha convertido en mi mano derecha, en mi consejera, mi apoyo incondicional para poder cumplir con esta meta, en quien he confiado lo más valioso que la vida me ha dado, mis pequeños hijos. Gracias por estar siempre dispuesta a ayudarnos a seguir adelante como una gran familia. Sin tu presencia, nada de esto se hubiese podido materializar, ¡Te adoro!

A mis nenitas Mariam y Valeska quien junto a la Mamma y Nina me han obsequiado una gran familia para amar y cuidar, mis hermanitas de amor, tenerlas nos hace feliz, las quiero muchísimo.

A mis queridos padres Edicta y Eduardo por recibirme siempre con amor y bendecir cada uno de mis pasos, por mantenerse juntos y ser ejemplo de fortaleza. A mi sobrino Jesús Eduardo, mis primos y mis tíos por confiar y ayudarme cuando ha sido necesario.

A la Dra. Mary Delgado, nuestra mentora durante estos años, quien se atrevió a innovar y arriesgarse en medio de la adversidad, a crear lo que los demás destruyen, a enseñar lo que el resto quiere que ignoremos, a evolucionar y dejar generación de relevo que sea útil, haciéndolo con amor y paciencia, convirtiéndose en nuestra hada madrina, nuestra amiga, nuestra inspiración y admiración. Para ti las más sinceras Gracias...

Al servicio de Cirugía Vasculat Periférica, Dr. Francisco López por colaborar en nuestra formación, Dra. Soleima Sánchez por apoyarnos con cada paciente, instruirnos y estimularnos a ser mejores, Dra. Yudith Valbuena por la organización y disposición a ver crecer el servicio, Lcda. Betzaide Sánchez por ilustrar cada procedimiento y ayudar a ejecutarlo, a cada uno de los residentes de Cirugía General y pacientes del IAHULA con quien la vida nos permitió trabajar y aprender.

INDICE DE CONTENIDO

Introducción.....	9
Antecedentes de la Investigación.....	17
Definiciones estandarizadas.....	19
Objetivo General.....	22
Objetivos Específicos.....	22
Diseño de la tesis, Metodología.....	23
Población y Muestra.....	23
Criterios de Inclusión.....	23
Criterios de Exclusión.....	23
Análisis Estadístico.....	26
Resultados.....	27
Discusión.....	34
Conclusiones.....	40
Recomendaciones.....	42
Bibliografía.....	44

INDICES DE TABLAS

	pág.
Tabla 1: Tabla 1. Pacientes con diagnóstico de COVID-19 y pacientes COVID-19 con complicaciones vasculares entre Marzo del 2020 y Enero 2021 IAHULA.....	26
Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes.....	27
Tabla 3: Hábitos tabáquicos y comorbilidades.....	28
Tabla 4: Características diagnósticas.....	29
Tabla 5. Biomarcadores.....	30
Tabla 6. Complicaciones vasculares en los pacientes con diagnóstico de COVID-19.....	30
Tabla 7. Tipo de Trombosis Venosa.....	31
Tabla 8. Abordaje terapéutico de los pacientes.....	31
Tabla 9. Procedimientos Quirúrgicos realizados en Pacientes COVID-19 complicados con trombosis arterial.....	31
Tabla 10. Complicaciones vasculares en los pacientes evaluados discriminados según su desenlace.....	32

INDICES DE FIGURAS

	pág.
Figura 1: Fisiopatología de la Respuesta Inmune Trombótica asociada a COVID-19.....	14

RESUMEN

Hipercoagulabilidad Asociada a COVID-19 en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes Mérida, Venezuela. Marzo 2020 - Enero 2021.

En pacientes con infección por el coronavirus SARSCoV-2 (COVID-19) se han encontrado diversos y graves trastornos de la coagulación. El receptor del virus, la enzima convertidora de angiotensina 2, se expresa en la membrana de las células endoteliales y de músculo liso presentes en los vasos sanguíneos, y la respuesta inflamatoria sistémica con la liberación de múltiples citoquinas induce la expresión de factores procoagulantes, inflamación local y alteraciones hemodinámicas.

OBJETIVO: Describir las complicaciones vasculares del COVID-19 asociadas a estados de hipercoagulabilidad en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó una investigación prospectiva y descriptiva de una serie de casos. Considerando el manejo médico y quirúrgico de pacientes con diagnóstico de COVID-19 los cuales presentaron complicaciones vasculares asociadas a estados de hipercoagulabilidad **RESULTADOS:** 846 pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresaron al IAHULA durante el periodo de estudio, el 5,6% (48/846) presentaron complicaciones vasculares, 20 de ellos egresaron y 28 fallecieron. 70,8% (34/48) corresponden a hombres con edades comprendidas entre 51 y 70 años de edad. Los pacientes proceden en su mayoría del Estado Mérida. La complicación vascular más observada en los pacientes con diagnóstico de COVID-19 fue la Trombosis Venosa en un 43,7% de los pacientes (21/48), seguido de la trombosis arterial 35% (17/48). **CONCLUSION:** Los pacientes con COVID-19 presentan un riesgo trombótico (arterial o venoso) elevado, debido al gran componente inflamatorio asociado a la infección por SARS-CoV-2, la activación plaquetaria, la estasis circulatoria por su inmovilidad y la disfunción endotelial.

PALABRAS CLAVES: COVID-19, complicaciones vasculares, trombosis arterial, trombosis venosa, cirugía vascular, hipercoagulabilidad, triada de Virchow.

ABSTRACT

Hypercoagulability Associated with COVID-19 at the Autonomous Institute Hospital Universitario de Los Andes Mérida, Venezuela. March 2020 - January 2021.

Various and serious bleeding disorders have been found in patients with infection by the SARS-CoV-2 coronavirus (COVID-19). The virus receptor, the angiotensin-converting enzyme 2, is expressed on the membrane of endothelial and smooth muscle cells present in blood vessels, and the systemic inflammatory response with the release of multiple cytokines induces the expression of procoagulant factors, local inflammation and hemodynamic alterations. **OBJECTIVE:** To describe the vascular complications of COVID-19 associated with hypercoagulable states at the Autonomous Institute Hospital Universitario de Los Andes. **MATERIAL AND METHODS:** A prospective and descriptive investigation of a series of cases was carried out, in which the medical and surgical management of patients with a diagnosis of COVID-19 who presented vascular complications associated with hypercoagulable states was considered. **RESULTS:** 846 patients diagnosed with COVID-19 were admitted to the IAHULA during the study period, 5.6% (48/846) presented vascular complications, 20 of them discharged and 28 died. 70.8% (34/48) correspond to men aged between 51 and 70 years old. Most of the patients come from the State of Mérida. The most observed vascular complication in patients diagnosed with COVID-19 was venous thrombosis in 43.7% of patients (21/48), followed by arterial thrombosis in 35% (17/48). **CONCLUSION:** Patients with COVID-19 have a high thrombotic risk (arterial or venous), due to the large inflammatory component associated with SARS-CoV-2 infection, platelet activation, circulatory stasis due to its immobility, and endothelial dysfunction.

KEYWORDS: COVID-19, vascular complications, arterial thrombosis, venous thrombosis, vascular surgery, hypercoagulability, Virchow's triad.

INTRODUCCION

Los Coronavirus a lo largo de la historia han sido importantes patógenos en humanos y huéspedes en animales silvestres, generando diferentes patologías y afectando considerablemente la morbimortalidad mundial (1). A finales del 2019 en la ciudad de Wuhan (China), se reportaron casos de neumonía asociada a un patógeno que se identificó posteriormente como un nuevo Coronavirus: SARS-CoV-2, caracterizado como una zoonosis originada en el mercado de animales silvestres de la ciudad, el cual tiene un comportamiento similar al síndrome respiratorio agudo grave (SARS 2002) y síndrome respiratorio del oriente medio (MERS 2012) (2).

Sus mecanismos de transmisión tales como: gotas respiratorias al toser y estornudar, contacto directo con superficies inanimadas y aerosoles por microgotas, facilitó la extensión del virus rápidamente a toda China y el mundo, por esta razón el 30 de enero del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la emergencia sanitaria mundial (3).

A partir del esparcimiento de este virus, se han logrado evidenciar diferentes manifestaciones clínicas, dentro de las cuales ha llamado la atención las manifestaciones a nivel del sistema endotelial, que comprometen en gran medida el desenlace de los pacientes (4).

Si bien no es la primera vez que aparece este tipo de peligro a causa de un brote epidémico, lo novedoso es que se trata de una patología cuyas complicaciones vasculares están amenazando a toda la población del planeta.

La emergencia por la pandemia también ha visibilizado las vulnerabilidades estructurales preexistentes y, a la vez, viene generando vulnerabilidades específicas emergentes de esta nueva situación. Ella constituye una situación

disruptiva, que genera altos niveles de estrés individual y colectivo. Para muchas personas implica una situación trágica a causa las pérdidas que deben afrontar: pérdida de seres queridos, de la salud, de la vivienda, de bienes, o del empleo.

La pandemia afecta a todos, pero no por igual. Las consecuencias son diferenciales según las condiciones de vulnerabilidad individual y social, y también de acuerdo con las capacidades personales e institucionales para afrontarla de manera eficaz. Las comorbilidades personales pueden acentuar las complicaciones y su relación con estados de trombosis que pueden complicar los cuadros clínicos de los pacientes hasta llevarlos a la muerte

MARCO TEORICO

FISIOPATOLOGÍA

La patogenia en pacientes infectados con SARS-CoV-2, es el resultado de la interacción del virus con la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA-2). El SARS-CoV-2 reconoce el receptor de LA ECA-2 por medio de su glicoproteína espiga, también llamada proteína S que se encuentra en la superficie del virus, logrando la fusión de la membrana (5).

La ECA-2 es una proteína de membrana tipo I expresada ampliamente en tejidos humanos, incluyendo células alveolares del pulmón, corazón, riñones, intestino, células endoteliales, incluso en células madre y progenitoras hematopoyéticas. Sus funciones principales, incluye facilitar la conversión de la angiotensina II en angiotensina potente vasodilatador, vasoprotector e hipotensor y de la angiotensina I en angiotensina. Aunque no hay claridad total en los mecanismos fisiopatológicos de la infección por SARS-CoV-2, cabe resaltar que la infección afecta de manera significativa la hemostasia y el desarrollo subsecuente de una tormenta de citoquinas, sello distintivo de la patogénesis del SARS-CoV-2 (6).

Es conocido que el inicio de la replicación viral rápida puede causar la muerte masiva de células epiteliales, endoteliales y fuga vascular, lo que desencadena una gran producción de citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias, a este fenómeno se le conoce como tormenta de citoquinas. Es un evento caracterizado por un incremento exagerado en las concentraciones plasmáticas de citoquinas pro inflamatorias como: IL1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2 básico, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α y VEGFA. Se ha demostrado que pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos por SARS-CoV-2, tienen niveles altos de estas citocinas proinflamatorias, las cuales influyen directamente en la gravedad de la enfermedad (8).

En este contexto de estallido de inflamación producto de la tormenta de citoquinas, se establece una relación directa entre la coagulopatía y el estado pro inflamatorio, lo cual puede estar relacionado con mecanismos de trombo inflamación (9).

Se ha demostrado que SARS-CoV-2 produce endotelitis en varios órganos como consecuencia directa del compromiso viral y de la respuesta inflamatoria del huésped. Esta lesión endotelial podría explicar la función microcirculatoria sistémica alterada en diferentes lechos vasculares y sus secuelas clínicas que conducen a trastornos trombóticos (10).

Debido a esto se favorece una activación patológica de la trombina y liberación del factor activador del plasminógeno que conlleva a hiperfibrinólisis y por ende a un estado de hipercoagulabilidad (11).

La infección por SARS-CoV-2 tiene un efecto en cada uno de los aspectos de la tríada de Virchow como son: Lesión endotelial, estasis y estado de hipercoagulabilidad, teniendo un efecto directo en la coagulación (12).

Lesión endotelial

Existe evidencia de invasión directa a las células endoteliales por parte del virus, lo que puede conducir a una lesión celular. Otras fuentes de lesión endotelial incluyen catéteres intravasculares y mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica aguda, como las citocinas (p. e. IL-6) y otros reactivos de fase aguda (13).

También se ha sugerido la contribución de la lesión endotelial mediada por el complemento, puesto que el complemento de ataque de membrana (MAC) C5b-9 puede inducir la lisis de las células endoteliales, mientras que cantidades sub líticas de MAC pueden activar las células para liberar P-selectina proinflamatoria y el factor de Von Willebrand procoagulante alterando la función normal de la barrera de células endoteliales (14).

Estasis

La inmovilización puede causar lentitud o estancamiento del flujo sanguíneo en todos los pacientes hospitalizados y en estado crítico, independientemente de si tienen o no SARS-CoV-2, sin embargo estos pacientes por sus condiciones generales se complican son intubados y permanecen inmóviles, conllevando a estasis sanguíneo (15).

Estado de hipercoagulabilidad

Se han propuesto varios cambios en los factores protrombóticos circulantes en pacientes con SARS-CoV-2 grave como:

- Factor VIII elevado.
- Fibrinógeno elevado.
- Micropartículas protrombóticas circulantes.
- Trampas extracelulares de neutrófilos (NET).

Complementando lo anterior algunos estudios mencionan que los pacientes infectados con SARS-CoV-2 que se agravan rápidamente presentan datos clínicos y de laboratorio compatibles con el Síndrome de Activación Macrofágica (SAM), caracterizado por la proliferación incontrolada de las células T, activación excesiva de los macrófagos e hipersecreción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, interferón y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), (Figura 1). Este síndrome se acompaña de una respuesta macrofágica descontrolada y una activación patológica de la trombina, que se traduce en múltiples episodios trombóticos (16).

Algunos expertos han denominado a este estado de trombo inflamación, coagulopatía asociada a COVID-19 o respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19 (RITAC). Parece ser diferente de la Coagulación Intravascular Diseminada (CID), aunque se ha informado de CID en pacientes gravemente afectados (17). Se ha documentado que un consumo excesivo de factores de coagulación conduce al riesgo de desarrollar coagulación intravascular diseminada (18).

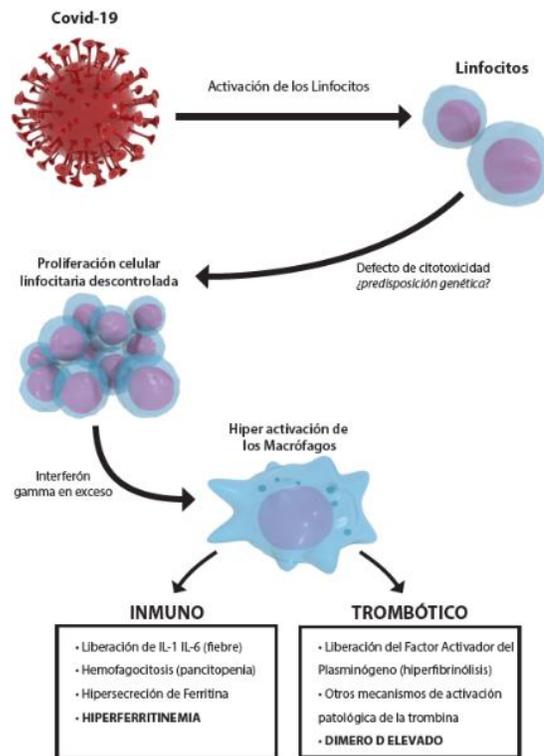


Figura 1. Fisiopatología de la Respuesta Inmune Trombótica

Asociada a COVID-19 (RITAC). Tomada y adaptada de Gauna y Bernava (22)

Esta alteración hematológica produce como consecuencia una activación excesiva del mecanismo hemostático y de la incapacidad de los inhibidores fisiológicos de neutralizar la coagulación.

La consecuencia es el depósito patológico de fibrina en la microcirculación que causa isquemia tisular y contribuye al desarrollo de la disfunción multiorgánica. El exceso de trombina y el subsiguiente depósito de fibrina, favorecen la agregación plaquetaria y el consumo de factores de la coagulación. La hiperfibrinólisis como

consecuencia de la respuesta contrarreguladora, favorece la aparición de hemorragias.

Se produce además un desbordamiento de los mecanismos de control y regulación de trombina y plasmina, por lo que estas proteínas circulan libremente por el torrente circulatorio, mediando el síndrome clínico de CID. Durante la fibrinólisis los coágulos lisados por acción de la plasmina inducen la generación de Productos de Degradación de la Fibrina (PDF) y dímero D, cuya presencia indicaría la coexistencia de trombina y plasmina en la circulación (19).

Hay daño endotelial con lesión del glicocálix y liberación del factor tisular, que a su vez activa al factor VII y desencadena coagulación sistémica, con una fase inicial trombótica y una posterior hemorrágica (20).

Las manifestaciones principales a nivel hematológico y cardiovascular van ligadas al alto riesgo de trombosis, manifestado en eventos de Tromboembolismo Venoso (TEV), incluyendo Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Embolia Pulmonar (EP), las cuales son comunes en pacientes con infección aguda por Coronavirus, vistas en casi un tercio de los pacientes de unidades de cuidados intensivos, muchas veces a pesar del uso de anticoagulación profiláctica (21,22).

Otras manifestaciones que se presentan al parecer en menor proporción, pero que cuentan con importancia clínica debido a su desenlace fatal, por estar relacionadas con alta tasas de mortalidad son los eventos arteriales como los ACV isquémico, infartos al miocardio, trombosis arterial en miembros inferiores y trombosis mesentéricas (23).

Todo lo anterior va ligado a parámetros anormales de coagulación como niveles elevados de dímero-D, los cuales han sido descritos en múltiples estudios en pacientes con SARS-CoV-2, que puede estar asociado a mayor riesgo de desarrollo de complicaciones tromboembólicas, Síndrome de dificultad respiratoria aguda y Muerte (21).

Por lo tanto el parámetro de laboratorio más apropiado para reconocer este estado trombofílico es el dímero-D elevado, el cual se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y una mayor mortalidad (22).

Gauna y Bernava llaman al estado de hipercoagulabilidad, respuesta inmune trombótica asociado a SARS-CoV-2 (RITAC), cuyos criterios diagnósticos, en paciente con infección confirmada de SARS-CoV-2, se basa en la presentación de uno o más de los siguientes criterios:

- Dímero D >1.000 ng/mL.
- Ferritina >500 ng/mL.
- Disnea de rápida progresión.
- Hipoxemia refractaria.
- Fenómenos trombóticos.
- Shock (23).

ANTECEDENTES

En Venezuela, el 13 de marzo del 2020 se diagnostican los 2 primeros casos Covid-19. Es el país número 123 en reportar casos confirmados de la enfermedad.

Asimismo, se organizó una red de 46 hospitales públicos en los diferentes estados con capacidad para atención de pacientes con COVID-19. Venezuela al principio logro mantener una curva epidémica aplanada con una baja letalidad y una alta tasa de recuperación sin embargo al transcurrir el tiempo la incidencia ha incrementado (24).

El Ministerio del Poder Popular para la Salud, ente ejecutivo responsable y rector del sector ha publicado en las redes y el portal del MPPS, varios documentos oficiales y protocolos como: Medidas para la vigilancia epidemiológica en aeropuertos y puertos Internacionales y en pasos fronterizos para la prevención y control de infecciones respiratorias agudas por coronavirus 2019 (COVID-19); el plan nacional de prevención y contención del coronavirus (Covid-19); el protocolo de manejo clínico para pacientes con Infección respiratoria aguda y sospecha de coronavirus (Covid-19) y el abordaje del coronavirus en la red hospitalaria.

No obstante, ya varias organizaciones médicas como la Cruz Roja Venezolana, y el gremio médico a través de la Federación Médica Venezolana, han manifestado que consideran que Venezuela no está preparada para afrontar una epidemia por coronavirus con estas características, la encuesta nacional de hospitales de médicos por la salud, organización no gubernamental, en reportes recientes de enero de 2020, comunican que la crisis hospitalaria se caracteriza por fallas estructurales y operacionales, de servicios básicos agua y electricidad y de insumos muy graves en el sistema público de salud (25).

Autores	Tipo de estudio	Resultado
Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel Coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020	Descriptivo Observacional	Muestra que los resultados anormales de la coagulación, especialmente el dímero D marcadamente elevados, son comunes en las muertes por Neumonía. (21)
Adam C, Flora P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. UpToDate; 2020.	Artículo de revisión	Acercamiento sobre aspectos relevantes de la enfermedad que además invite al planteamiento de nuevas propuestas terapéuticas.(11)
Helms J, Tacquard C, Severac et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020	Estudio de cohorte descriptivo multicéntrico	Deberían sugerirse objetivos de anticoagulación más altos que en los pacientes críticos habituales. (15)

Sin embargo desde el punto de vista clínico se logró observar la asociación directa de trombosis en pacientes infectados con COVID-19, tanto demostrado en los hallazgos de tejido pulmonar en autopsias, como en las manifestaciones extrapulmonares que podrían ser típicas en un paciente severamente enfermo, hasta que esta asociación aumentó significativamente la morbimortalidad llamando la atención de muchos grupos de estudio.

Al relacionar fisiopatológicamente las implicaciones de este virus, entendiendo la tormenta de citosinas, la interacción con el endotelio vascular, consideró realizar

una revisiones temáticas soportadas en la literatura internacional disponible en bases de datos como UpToDate y MEDLINE. El objetivo es brindar a la comunidad académica médica un acercamiento claro sobre aspectos relevantes de la enfermedad que además invite al planteamiento de nuevas propuestas terapéuticas (11).

Además, durante un tiempo con mucho enfoque en COVID-19, es fundamental considerar cómo optimizar la tecnología disponible para cuidar a los pacientes sin COVID-19 que tienen enfermedad trombótica. Se procura mejorar la comprensión actual de la patogenia, la epidemiología, el manejo y los resultados de los pacientes con COVID-19 que desarrollan trombosis venosa o arterial (34).

Recientemente se recomienda que los protocolos de manejo del accidente cerebrovascular agudo deben modificarse durante la pandemia de COVID-19 para poder manejar adecuadamente a los pacientes con accidente cerebrovascular con COVID-19 (36)

Es entonces mandatorio que el equipo multidisciplinario abocado al manejo del paciente con COVID-19 tenga su plan de tratamiento dirigido a la sospecha diagnóstica y actuación terapéutica oportuna.

DEFINICIONES ESTANDARIZADAS

Covid-19: Es la enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2. La OMS tuvo noticia por primera vez de la existencia de este nuevo virus el 31 de diciembre de 2019, al ser informada de un grupo de casos de «neumonía vírica» que se habían declarado en Wuhan (República Popular China).

Síntomas de COVID-19: Los síntomas más habituales de la COVID-19 son: Fiebre, tos seca, cansancio. Otros síntomas menos frecuentes y que pueden afectar a algunos pacientes: Pérdida del gusto o el olfato, congestión nasal, odinofagia, cefalea, mialgia o artralgia, diferentes tipos de erupciones cutáneas, náuseas o vómitos, diarrea, escalofríos o vértigo.

Entre los síntomas de un cuadro grave de la COVID-19 se incluyen: Disnea, hiporexia, confusión, dolor u opresión persistente en el pecho, fiebre (por encima de los 38° C) otros síntomas menos frecuentes: Irritabilidad, merma de la conciencia (a veces asociada a convulsiones) ansiedad, depresión, trastornos del sueño.

Complicaciones del Covid-19: Las principales complicaciones que se han generado en los pacientes que han sido tratados por covid-19 son: 70% asociados a fenómenos de mala oxigenación; 15% insuficiencias respiratorias, que conllevan a la necesidad de la ventilación mecánica; del 5% al 10% pueden desarrollar una falla hepática; y 9% genera falla en los riñones. En las etapas tardías de la enfermedad generadas por el virus SARS-CoV-2, aproximadamente del 15% al 17% resultan con fenómenos vasculares que generan trombos en las arterias, complicaciones en el sistema venoso profundo o en infartos agudos de miocardio. Asimismo, del 5% al 17% generarán miocarditis, es decir, arritmias e inflamación del corazón

Trombosis arterial y venosa: La **trombosis** venosa se produce cuando el coágulo sanguíneo bloquea una vena. Las venas transportan la sangre desde el cuerpo hacia el corazón. La **trombosis arterial** se produce cuando el coágulo sanguíneo bloquea una arteria. Las arterias transportan la sangre rica en oxígeno desde el corazón hacia el resto del cuerpo.

Ultrasonido Doppler Duplex: es un método imagenológico que ha demostrado gran utilidad en el estudio de la insuficiencia venosa y sus consecuencias, determinando el origen del reflujo, la relación entre los distintos sistemas venosos y la detección de variantes anatómicas. Un estudio adecuadamente realizado es de gran utilidad para el cirujano, en la planificación del tratamiento. Para esto debemos conocer al detalle la anatomía y sus variantes, la fisiopatología y los patrones de presentación de la enfermedad.

Estudio Descriptivo y Seguimiento Son aquellos que se diseñan sin hipótesis. En general la variable que observa es la presencia o ausencia de una enfermedad (estudios de morbilidad). Estudia la distribución de frecuencia de la mortalidad y/o morbilidad atribuidas a una enfermedad determinada en una población específica en relación con variables de persona (edad, género, ocupación, grupo étnico) lugar y tiempo.

Caso Sospechoso: Un paciente con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y al menos un signo/síntoma de enfermedad respiratoria, por ejemplo, tos, dificultad para respirar), y el antecedente de un viaje o residencia en un lugar que informa la transmisión comunitaria de la enfermedad por el COVID-19 o haber estado en contacto con caso confirmado o probable durante los 14 días previos al inicio de los síntomas.

Caso probable: Un caso sospechoso para quien las pruebas del virus COVID-19 no son concluyentes. No es concluyente el resultado de la prueba informada por el laboratorio. Un caso sospechoso en quien las pruebas no pudieron realizarse por ningún motivo

Caso confirmado: Persona que ha dado positivo en una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Persona que ha dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2. Con síntomas. Persona asintomática que

ha dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2 y que es contacto de un caso probable o confirmado.

OBJETIVO GENERAL

1.- Describir las complicaciones vasculares del COVID-19 asociadas a estados de hipercoagulabilidad en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Conocer la incidencia de trombosis arterial y venosa asociada a covid-19 en el IAHULA.

2.- Reconocer la utilidad del Dímero D, LDH, PCR y Ferritina en el diagnóstico y pronóstico en pacientes covid-19 complicados con trombosis.

3.- Estudiar el manejo de las complicaciones de hipercoagulabilidad asociada a covid-19 en el IAHULA.

4.- Enumerar en cifras absolutas y porcentuales las comorbilidades asociadas.

5.- Describir los métodos diagnósticos utilizados, anticuerpos y antígenos

6.- Evaluar la mortalidad asociada entre covid-19 y complicaciones vasculares de hipercoagulabilidad.

6.- Describir la experiencia quirúrgica del servicio de Cirugía vascular Periférica en la atención de pacientes covid-19 con complicaciones vasculares de hipercoagulabilidad.

Materiales Y Métodos

Se realizó una investigación prospectiva y descriptiva de una serie de casos, en el cuál se realizó el manejo médico y quirúrgico de pacientes con diagnóstico de COVID-19 los cuales presentaron complicaciones vasculares asociadas a estados de hipercoagulabilidad atendidos en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida – Venezuela periodo Marzo 2020- Enero 2021.

Población y Muestra

En este estudio se incluyeron 846 pacientes que acudieron a la emergencia de adultos con sospecha y/o confirmados para COVID-19 complicados con estados de hipercoagulabilidad que requirieron tratamiento médico o quirúrgico en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida – Venezuela periodo Marzo 2020 - Enero 2021

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años y cualquier sexo.
- Pacientes con diagnóstico de caso confirmado de COVID.19
- Pacientes con complicaciones vasculares por estados de hipercoagulabilidad.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnósticos previos de hemofilias o trastornos hematológicos.
- Pacientes menores de 18 años

- Pacientes sin diagnóstico confirmado

Variable Dependiente: Estados de hipercoagulabilidad.

Variable independiente: Infección por COVID-19. Elevación de marcadores inflamatorios, comorbilidad.

Técnica e Instrumento de recolección de datos

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes con el diagnóstico de covid-19 asociado a complicaciones vasculares entre Marzo del 2020 y Enero del 2021, teniendo en cuenta los datos personales, el diagnóstico de ingreso, la sintomatología, los hallazgos plasmados en las notas de intervención, evoluciones, ordenes médicas, estudios diagnósticos, las complicaciones descritas en la evolución intrahospitalaria. Organizándolas en una ficha de recolección de datos, previa autorización con firma de consentimiento válido.

Técnica diagnóstica

Una vez que el paciente fue valorado por personal del triaje respiratorio y admitido para hospitalización según los criterios conocidos, pruebas rápidas positivas para COVID.19, con manifestaciones clínicas de trombosis. En el caso de las venosas: edema, aumento de volumen y dolor a predominio de miembros inferiores, en el caso de trombosis arterial: dolor, palidez, poiquilothermia, pérdida de sensibilidad y ausencia de pulsos distales. O en otros casos de síntomas consecuentes con eventos vasculo-cerebrales o cardíacos.

Son interconsultados con el servicio de imagenología practicándose ecografía doppler arterial o venoso según el caso, con la posibilidad de evidenciar la presencia de contenido endoluminal, ausencia de flujo que corroboren la sospecha diagnóstica

de trombosis y compromiso hemodinámico. Alertando según los hallazgos al servicio de cirugía vascular periférica.

Terapéutica:

Si los hallazgos clínicos y de ecografía doppler soportan el diagnóstico de trombosis venosa se indicó tratamiento médico; dirigido a iniciar terapia anticoagulante, elastocompresiva, antiinflamatoria y vigilando signos de congestión pulmonar sugestivos de tromboembolismo así como presencia de síndrome compartimental que son estados mórbidos potencialmente quirúrgicos.

Si los hallazgos son consecuentes con trombosis arterial, se valoraron las condiciones generales del paciente y se programó intervención quirúrgica a la brevedad ofreciéndose tromboembolectomía abierta.

Técnica quirúrgica.

En pacientes con hallazgos de trombosis arterial corroborados por ecografía doppler, hemodinámicamente estables, se programó Tromboembolectomía arterial con balón de Fogarty. Llevada a cabo bajo anestesia general inhalatoria, posicionado en decúbito dorsal, previa asepsia y antisepsia incisión longitudinal inguinal derecha, izquierda o bilateral según el caso, diéresis de piel, tejido celular subcutáneo hasta identificar estructuras vasculo-nerviosas: cayado safeno femoral, vena femoral común, arteria femoral común, superficial y profunda, referencia de las mismas con vessel-loops. Se realiza en arteria femoral común arteriotomía transversal en pared anterior, previo control vascular proximal y distal con clamps introduciéndose catéteres de Fogarty de diferentes diámetros, hasta extraer los trombos presentes obteniendo reflujo distal. Se debe constatar el flujo distal mediante arteriografía con inyección de medio de contraste yodado, el cual en la mayoría de los casos no se contaba en la institución o la función renal estaba deteriorada lo que condicionaba una contraindicación relativa.

Análisis Estadístico

Los datos cuantitativos se presentaron con medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar); los datos cualitativos se presentaron con frecuencias absolutas y relativas (en porcentajes). La asociación estadística de datos cualitativos (análisis bivariados) se evaluó aplicando la prueba chi cuadrado. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos y los gráficos se realizaron con los programas SPSS versión 21 (IBM Corporation, New York, US), Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, US) y GraphPad Prism versión 5 (GraphPad Software Inc, La Jolla, USA).

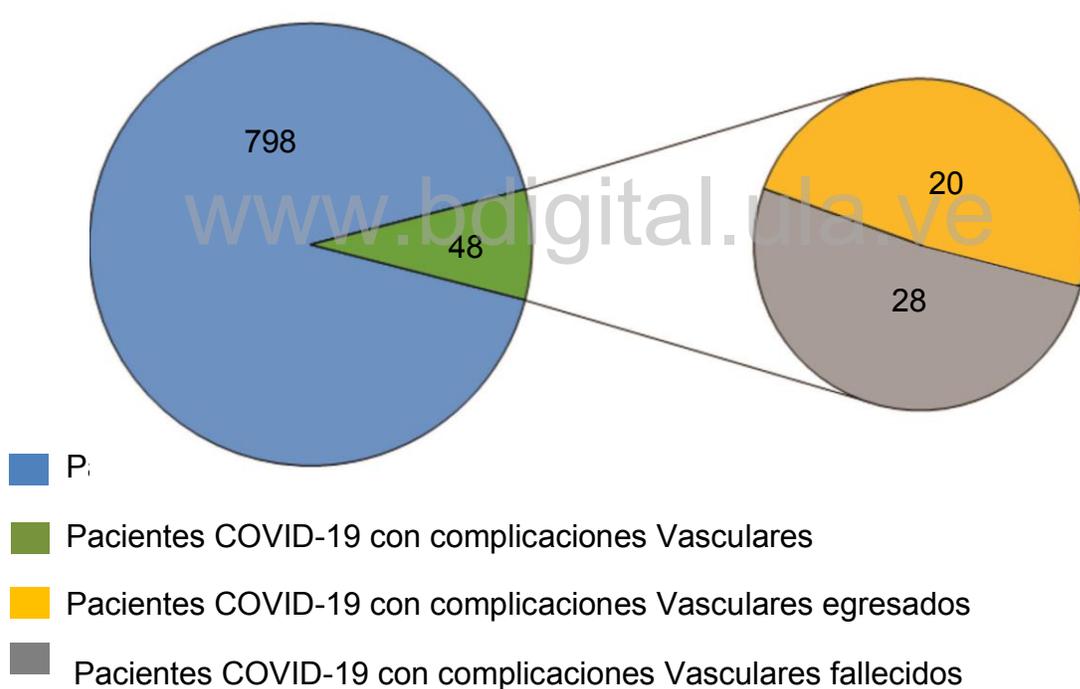
www.bdigital.ula.ve

RESULTADOS

Tabla 1. Pacientes con diagnóstico de COVID-19 y pacientes COVID-19 con complicaciones vasculares entre Marzo del 2020 y Enero 2021 IAHULA.

	Frecuencia	Porcentaje (del total Covid)	Porcentaje (del total CV)
Pacientes Covid-19	846	100	
Pacientes Covid-19 con complicación Vascular	48	5,6	100,0
Egresaron	20	2,3	41,6
Fallecieron	28	3,3	58,3

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes). Los porcentajes se presentan en función del total de Pacientes Covid-19 y del total de Pacientes Covid-19 con complicación vascular.



Durante los 11 meses de estudio 48 pacientes presentaron complicaciones vasculares asociadas al diagnóstico de COVID-19 en el IAHULA. De los cuales el 70,8% (34/48) corresponden a hombres con edades comprendidas entre 51 y 70 años de edad. Los pacientes proceden en su mayoría de la localidad.

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes evaluados.

	Frecuencia	Porcentaje
Año		
2020	37	77,1
2021	11	22,9
Total	48	100
Genero		
Femenino	14	29,2
Masculino	34	70,8
Total	48	100
Edad (años) $x=59,0 \pm ds=15,9$		
≤ 50	13	27,1
51 – 70	24	50
> 71	11	22,9
Total	48	100
Procedencia		
Mérida	35	72,9
El Vigía	5	10,4
Bailadores	2	4,2
Tovar	2	4,2
Mucuchíes	1	2,1
Pueblo Llano	1	2,1
Pueblos del Sur	1	2,1
Santa Bárbara del Zulia	1	2,1
Total	48	100

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes) para las variables cualitativas y la media \pm desviación estándar para los datos cuantitativos.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 54,8% de los pacientes (26/48) presentaron hábitos tabáquicos acentuados. Dentro de las comorbilidades, la hipertensión arterial se describió en un 25% (12/48)

de los pacientes, seguido de Diabetes mellitus tipo II en un 20,8% (10/48) y obesidad 16,6% (8/48).

Tabla 3. Hábitos tabáquicos y comorbilidades de los pacientes evaluados.

	Frecuencia	Porcentaje
Hábito tabáquico		
Cigarrillo	26	54,8
No refiere	22	45,8
Total	48	100
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	12	25
Diabetes mellitus tipo II	10	20,8
Obesidad	8	16,6
Enfermedad renal crónica	3	6.2
Asma	3	6.2
Fibrilación auricular	2	4.1
Niega comorbilidades	8	16.6
Total	48	100

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes).

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Se realizó diagnóstico de COVID-19 a través de pruebas serológicas análisis de anticuerpos (IgM e IgG) en un 89.6% (43/48), solo se obtuvo 5 diagnósticos de Covid-19 por PCR. Rayos X de Tórax postero anterior en 32 pacientes de 48. El hallazgo imagenológico que más se evidenció fue la consolidación bilateral con densidad en vidrio esmerilado en un 20,8% (10/48).

Tabla 4. Características diagnósticas de los pacientes evaluados.

Diagnóstico de covid-19	Frecuencia	Porcentaje
IgM positivo	28	58,3
IgG positivo	8	16,7
IgM positivo IgG positivo	7	14,6
PCR +	5	10,4
Total	48	100
Rx de tórax		
Consolidación bilateral en vidrio esmerilado	10	20,8
Normal	8	16,7
Acentuación del patrón alveolar campo pulmonar	6	12,5
Acentuación del patrón alveolo difuso bilateral	6	12,5
Consolidación en lóbulo inferior	2	4,2
No realizada	16	33,3
Total	48	100

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes).

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Se evidenció que el dímero D estaba elevado en el 27% (13/48) de los pacientes. La ferritina se elevó en el 22.9% de los pacientes estudiados y la LDH se elevó en el 7% de los pacientes. Es importante destacar que al 35,4% (17/48) no se le realizaron pruebas especiales.

Tabla 5. Biomarcadores realizados en los pacientes evaluados.

Biomarcadores	Frecuencia	Porcentaje
Dímero D elevado	13	27
Ferritina elevada	11	22.9
LDH elevado	7	14.7
No	17	35,4
Total	48	100

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes).

La complicación vascular más observada en los pacientes con diagnóstico de COVID-19 fue la Trombosis Venosa en un 43,7% de los pacientes (21/48), seguido de la trombosis arterial 35% (17/48).

Tabla 6. Complicaciones vasculares en los pacientes con diagnóstico de COVID-19. IAHULA. Marzo 2020 Enero 2021.

Complicación vascular	Frecuencia	Porcentaje
Trombosis venosa	21	43,7
Trombosis arterial	17	35,4
ACV isquémico	6	12,5
Trombosis arterial y venosa	2	4,2
Trombosis Mesentérica	1	2,1
Trombo-embolismo pulmonar	1	2,1
Total	48	100

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes).

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Dentro de la trombosis venosa, la trombosis venosa superficial se describió en un 57,1% (12/21) mientras que la trombosis venosa profunda se presentó en 42,9% (9/21) de los pacientes.

Tabla 7. Tipo de Trombosis Venosa en pacientes

Trombosis venosa	Frecuencia	Porcentaje
Trombosis venosa superficial	12	57,1
Trombosis Venosa Profunda	9	42,9
Total	21	100

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes).

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 33,3% de los pacientes (16/48) fueron tratados con heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) en monoterapia, seguido de Rivaroxaban 20,8% (10/48) en monoterapia y 14,5% fueron tratados con heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) + Warfarina, el resto de pacientes fueron tratados con antiagregantes en monoterapia o combinados.

Tabla 8. Abordaje terapéutico de los pacientes sospechosos/positivos

	Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento		
Heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina)	16	33.3
Rivaroxaban	10	20.8
Heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) + Warfarina	7	14.5
Aspirina + Clopidogrel	3	6,2
Aspirina	3	6.2
Sin tratamiento	9	18,8
Total	48	100

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes).

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

www.bdigital.ula.ve

El 31,3% (15/48) de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 complicados con trombosis arterial periférica fueron llevados a quirófano, se realizó trombo-emblectomía, solo 1 paciente por isquemia intestinal con el diagnóstico de COVID-19 fue llevado a quirófano y se realizó, laparotomía exploradora + resección de intestino delgado.

Tabla 9. Procedimientos Quirúrgicos realizados en Pacientes COVID-19 complicados con trombosis arterial.

	Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento quirúrgico		
Trombo-emblectomía con catéter Fogarty	15	31,3
Laparotomía exploradora + resección de intestino delgado	1	2,1
Sin criterio de intervención quirúrgica	32	66,6

Total 48 100

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes).

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El 57,2% (16/28) de pacientes con diagnóstico sospechoso/positivo de COVID-19 que presentaron trombosis arterial, fallecieron. El 42,8% (12/28) fallecieron por complicaciones vasculares como ACV isquémico y trombosis venosa profunda. El porcentaje más alto de pacientes COVID-19 con complicaciones vasculares con evolución favorable fue de 47,6% (10/20) con trombosis venosa superficial.

Tabla 10. Complicaciones vasculares en los pacientes evaluados discriminados según su desenlace.

	Evolución		
	Egreso	Muerte	Total
Complicación vascular			
Trombosis Arterial	1 (9,5)	16 (57,2)	17 (37,5)
ACV Isquémico	3 (14)	6 (21,4)	9 (18,7)
Trombosis venosa superficial	10 (47,6)	-	10 (20,8)
Trombosis venosa profunda	5 (23,8)	6 (21,4)	11 (20,9)
Trombo-embolismo Pulmonar	1 (4,8)	-	1 (2,1)
Total	20 (100)	28 (100)	48 (100)

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes). La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado.

DISCUSIÓN

Durante el periodo pandémico del 1 de marzo del 2020 hasta el 31 de Enero del 2021 ingresaron al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, 846 pacientes con el diagnóstico de COVID-19; de los cuales el 5,6% (48/846) presentaron complicaciones vasculares. Porcentaje similar al reportado por el Servicio de Cirugía Vascul, Hospital Universitario en Madrid, España. El cual reporto 3,6% de complicaciones vasculares en sus pacientes. (26)

El 70,8% (34/68) fueron Hombres con edades comprendidas entre 50 y 70 años, procedentes en su mayoría de la localidad. De acuerdo con la evidencia clínica y estadística recopilada de diferentes investigaciones, los varones tienen un mayor riesgo de gravedad y mortalidad por COVID-19 independientemente de la edad, Karina Meléndez, Omar Pillaca-Pullo de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú publicaron un artículo sobre la estratificación de la información por sexo en la COVID-19: un eslabón importante en la identificación de riesgos, y concluyen que la tasa más alta de COVID-19 en el sexo masculino puede estar influenciada parcialmente por la ausencia de mosaicismo del cromosoma X. Las células masculinas siempre expresan un solo alelo ACE2 porque todas contienen un cromosoma X idéntico; por el contrario, las células femeninas tienen un alelo ACE2 heterogéneo debido al mosaicismo encontrado en uno de sus cromosomas X. Por lo tanto, en la mujer, una forma potencialmente más eficaz del receptor ACE2 estaría presente solo en la mitad de todas las células. Esto puede limitar la infectividad del virus y hasta cierto punto dar al sexo femenino una resistencia relativa a la infección (27).

El 54,8% (26/48) de los pacientes covid-19 que presentaron complicaciones vasculares refirieron hábitos tabáquicos acentuados, se describen además tres comorbilidades asociadas a complicaciones vasculares: hipertensión arterial,

diabetes mellitus tipo II y obesidad. Plasencia Urizarri, Thais M., Aguilera-Rodríguez, Raúl, & Almaguer-Mederos, Luis E. en el 2020 publican un metanálisis llamado Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. De acuerdo con el presente meta-análisis, la enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión y la diabetes están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en pacientes con la COVID-19, con incrementos de más de 3,5 veces en el riesgo. Mientras tanto, las inmunodeficiencias, hábito de fumar, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica se asocian a un incremento de aproximadamente dos a tres veces en el riesgo de una presentación clínica grave (28).

El diagnóstico microbiológico del SARS-CoV-2, agente de COVID-19 es importante tanto para el manejo de la enfermedad individual, como de la actual pandemia. Si bien el procedimiento de elección es la PCR, también es necesario disponer de pruebas rápidas, simples e idealmente con alta sensibilidad y precisión y que se puedan realizar a gran escala. El objetivo es un diagnóstico precoz, para un mejor manejo (aislamiento y tratamiento si es necesario) y monitorización de los pacientes, la aplicación de medidas de prevención y control de la expansión y la vigilancia epidemiológica. En nuestra institución se realizaron los diagnósticos de COVID-19 en un 89,6% a través de pruebas de detección de anticuerpos (IgG, IgM). Solo 5 pacientes con complicaciones vasculares fueron diagnosticados con COVID-19 por prueba de PCR. La Dra Irma Virginia Díaz-Jiménez, en su artículo Interpretation of diagnostic tests for the SARS-Cov-2 virus, recomienda que en la fase aguda, se utilice la técnica de RT-PCR en la primera semana y, para conocer la formación de anticuerpos ante la infección posterior a la primera semana está la serología, con dos técnicas: ELISA, recomendable para uso clínico en los hospitales (29).

La falta de químicos y en ocasiones falta de material para revelar Rayos X es un problema muy frecuente en nuestro hospital a tal punto que de los 48 pacientes COVID-19 complicados con trastornos de hipercoagulabilidad, solo 32 pacientes contaron con estudios de imágenes al ingreso, de estos pacientes varios de ellos llegaron con radiografía de tórax realizada en medio privado. Dentro de los hallazgos imagenológicos, la consolidación bilateral en vidrio esmerilado fue el hallazgo más encontrado en este estudio. Castillo A., Felipe, Bazaes N., Diego, & Huete G., Álvaro. (2020). En su artículo Radiología en la Pandemia COVID-19 describen que los hallazgos de infección por COVID-19 en un estudio de 64 pacientes con enfermedad confirmada, las radiografías iniciales demostraron focos de condensación que se distribuyeron de forma bilateral en un 63% de los pacientes estudiados (29).

Las pruebas de biomarcadores que evidencian el desempeño de la coagulación en los pacientes con COVID-19, son test de diagnóstico, seguimiento y control de la enfermedad y tienen la capacidad de mostrar los resultados verdaderamente positivos y negativos de la patología en estudio. Además, logran medir la alteración de la coagulación o el intercambio gaseoso en niveles muy bajos y muy altos con resultados veraces (30).

El biomarcador más importante es el Dímero-D el cual es usado como un factor de pronóstico de criticidad o deterioro del paciente con COVID-19 y según sus valores, se definen conductas como la hospitalización y los tratamientos para la anticoagulación. En nuestro estudio el Dímero D fue utilizado como biomarcador pronostico en el 27% de los pacientes, en los cuales resulto estar por encima de los valores normales. Seguido de la ferritina y LDH. Sin embargo a un gran número de pacientes hospitalizados no se les realiza estos estudios debido a que el hospital no cuenta con ellos y deben ser financiados por el paciente.

La complicación vascular más observada en los pacientes diagnosticados con covid-19, fue la trombosis venosa, presente en el 43,7% (21/48) de los pacientes, siendo la trombosis venosa superficial más frecuente que la profunda en un 57% de los casos (12/21). La trombosis arterial seguida del accidente cerebrovascular isquémico fueron las complicaciones más observadas posterior a las complicaciones venosas. La isquemia mesentérica y el tromboembolismo pulmonar estuvieron presentes en pocos pacientes. En la literatura se encuentra gran similitud con el estudio: Mortalidad de los pacientes covid-19 con complicaciones trombóticas publicado en el 2020 por los doctor José A. González-Fajardo y colaboradores quienes describen que las complicaciones vasculares más frecuentes son los procesos por enfermedad tromboembólica venosa representaron el 73,6% de los casos, mientras que los procesos trombóticos arteriales (periféricos e ictus) representaron el 26,4%. La alta incidencia de procesos tromboembólicos venosos en esta población puede estar en parte justificada, además de por la infección y la alta trombogenicidad de estos pacientes, por la larga estancia media y por la inmovilización. De hecho, muchos de estos episodios sucedieron en pacientes que no recibieron ni tan siquiera dosis profilácticas de HBPM, como ocurrió en la mayoría de los pacientes hospitalizados en las primeras semanas de pandemia (31).

Estas observaciones justifican las recomendaciones de las sociedades científicas de que todos los pacientes con covid-19 deberían recibir al menos una dosis profiláctica de HBPM porque tienen un alto riesgo de trombosis. La alta hipercoagulabilidad de estos pacientes puede explicar también que los procesos trombóticos, especialmente arteriales e ictus, ocurran no solo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de edad avanzada, sino también en pacientes sanos o anticoagulados. Estos hallazgos parecen apoyar la hipótesis de que el SARS-CoV-2 induce una disfunción endotelial y una inflamación difusa que podría

explicar el deterioro circulatorio y el riesgo tan alto de retrombosis a pesar de la anticoagulación (32).

De los 17 pacientes que presentaron complicaciones vasculares con trombosis arterial, 15 fueron llevados a mesa quirúrgica, se realizaron en todos los casos trombo-emblectomía con fogarty extrayendo múltiples trombos y coágulos. Los pacientes no presentaron complicaciones post quirúrgicas per se al acto quirúrgico, pero en algunos casos los pacientes requirieron amputaciones menores y mayores, y otros fallecieron.

El 58,3% (28/48) de los pacientes que presentan complicaciones vasculares fallecieron. Los pacientes que se complicaron y fallecieron fueron los que presentaron trombosis arterial, accidentes cerebro vasculares y trombosis venosa profunda. Los pacientes que presentaron trombosis venosa superficial egresaron en su totalidad sin complicaciones. La alta hipercoagulabilidad de estos pacientes puede explicar también que los procesos tromboticos, especialmente arteriales e ictus, ocurran no solo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o de edad avanzada, sino también en pacientes sanos o anticoagulados. Estos hallazgos parecen apoyar la hipótesis de que el SARS-CoV-2 induce una disfunción endotelial y una inflamación difusa que podría explicar el deterioro circulatorio y el riesgo tan alto de retrombosis a pesar de la anticoagulación (33).

La alta incidencia de procesos tromboembólicos venosos en esta población puede estar en parte justificada, además de por la infección y la alta trombogenicidad de estos pacientes, por la larga estancia y por la inmovilización. Estas observaciones justifican las recomendaciones de las sociedades científicas de que todos los pacientes con COVID-19 deberían recibir al menos una dosis profiláctica de HBPM porque tienen un alto riesgo de trombosis (34).

Además, observamos que si estos pacientes son intervenidos la mortalidad es aún más alta. El traumatismo quirúrgico aumenta la vulnerabilidad de estos pacientes con covid-19. De hecho, es importante subrayar que, a pesar de la anticoagulación, muchos de estos pacientes sufrieron retrombosis y murieron. La alta trombogenicidad de estos pacientes desestima cualquier procedimiento complejo (35).

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIONES

La infección por virus Sars-Cov 19 ha desatado un estado de emergencia a nivel mundial, poniendo a prueba a los investigadores y clínicos a cargo de estos pacientes. Reconocer oportunamente las complicaciones dará ventaja para tratarlas y reducir el impacto en la sobrevida.

Las manifestaciones principales a nivel hematológico y cardiovascular van ligadas al alto riesgo de trombosis, manifestado en eventos de tromboembolismo venoso, incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Los eventos arteriales como los eventos cerebro-vasculares isquémicos, infartos al miocardio, trombosis arterial en miembros inferiores y trombosis mesentéricas aparecen con menos frecuencia, pero con peor pronóstico que las venosas.

La letalidad de los procesos trombóticos arteriales es significativamente mayor que en los venosos. En vista del extenso compromiso sistémico que puede significar a pesar de instaurarse tratamiento anticoagulante e inclusive intervención quirúrgica.

El biomarcador más importante es el Dímero-D, el cual es usado como un factor de pronóstico de criticidad o deterioro del paciente con COVID-19 y según sus valores, se definen conductas como la hospitalización y los tratamientos para la anticoagulación.

Pacientes con comorbilidad tal como tabaquismo, obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus son potencialmente complicables por estados de hipercoagulabilidad.

Desde el punto de vista de cirugía vascular periférica, se tomarán en cuenta las características propias del paciente, el tiempo de evolución de afectación de la extremidad, las ventajas de ser llevado a mesa operatoria o considerar manejo expectante según las condiciones generales.

www.bdigital.ula.ve

RECOMENDACIONES

El equipo multidisciplinario que atiende a este grupo de paciente debe estar en capacidad de reconocer oportunamente las manifestaciones trombóticas para instaurar tratamiento con la intención de minimizar el daño tisular.

Se debe extremar la prevención y vigilancia en pacientes que cuenten con comorbilidad como tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad.

El acceso a la evaluación clínica y paraclínica de estos pacientes deberá ser eficaz, teniendo acceso a realización de ecografía doppler dúplex por personal calificado.

Se recomienda fomentar la investigación en este particular, para justificar y demostrar ante los entes pertinentes la importancia de un adecuado plan de trabajo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con COVID-19.

Hacemos énfasis en la importancia de contar con centros centinelas adecuadamente dotados de insumos médicos, de realización de estudios imagenológicos, de pruebas de laboratorio, medicamentos, soporte ventilatorio, área de quirófano, personal entrenado y protegido, entre otros, para obtener mejores resultados finales.

Insistir en la documentación de casos y sus manifestaciones clínicas, evitando el subregistro que se genera por obviar información valiosa o no contarse con las pruebas diagnósticas para el momento del ingreso.

Desde el punto de vista vascular se deberá realizar individualización de cada caso, se ofrecerá el procedimiento quirúrgico destinado a retirar la obstrucción arterial,

teniendo en cuenta que a pesar de este el riesgo de retrombosis u otra afección sistémica es elevado.

Sugerimos mantener el tratamiento anticoagulante una vez identificado el riesgo protrombótico en cada caso.

Es pertinente extender este tipo de estudios a la población que reciba inmunización para demostrar la eficacia y el riesgo/beneficio de las distintas opciones de vacunas existentes.

Entendiendo que la posibilidad de presentar trombosis está asociada a la infección por COVID-19 propiamente dicha en proporciones mucho mayores a las presentadas post inmunización.

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome Coronavirus: another zoonotic Betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(2):465-522. DOI: 10.1128/CMR.00102-14.
- 2.- Ministerio de Salud y Protección Social. Directrices para detección temprana Control Coronavirus (20189-nCov) 1/9. Circular No. 005; 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/VSP/circular-externa-005-de-2020.pdf>
- 3.- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. China novel 106 *Salutem Scientia Spiritus Barco-Moreno A, Canizales-Cuellar A, Cruz-Vilas MA, Rojas-Bravo MC.* Coronavirus investigating and research team. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- 4.- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367(6485):1444-1448.
- 5.- Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Medicina Clínica.* 2008; 131(6):230-236.
- 6.- Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a new hematologic disease? *Stem Cell Rev Rep.* 2020; 1-5. DOI: 10.1007/s12015-020-09987-4

- 7.- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 109:102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- 8.- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel Coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4):844-847. DOI: 10.1111/jth.14768
- 9.- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395(10234):1417-1418.
- 10.- González FEJ, Alulima GDFJ, Auquilla ELS, Sanclemente JCM, Vasquez PAM, Páez JLV. Hipercoagulabilidad, trombosis intravascular y trombocitosis asociada al COVID-19. Reporte de un caso. *Revista Bionatura.* 2020; 5(2). DOI: 10.21931/RB/2020.05.02.11.
- 11.- Adam C, Flora P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. *UpToDate*; 2020. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/Coronavirus-disease-2019-COVID-19-hypercoagulability>.
- 12.- Hajjar KA, Aird WC. The endothelium: A primer. *UpToDate*; 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/the-endothelium-a-primer>.
- 13.- Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7):1116-1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.

14.- Paramo JA. Coagulación intravascular diseminada. Medicina Clínica. 2006; 127(20):785-9. DOI: 10.1157/13095816.

15.- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020; 1-10. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.

16.- Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pauzet C, Collange O et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. Radiology. 2020: 201561. DOI:10.1148/radiol.2020201561.

17.- Bauer KA, Lip GY. Overview of the causes of venous thrombosis. UpToDate; 2006. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis>.

www.bdigital.ula.ve

18.- Klok FA, Kruip MJHA, van Der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thrombosis Research. 2020; 191:48-150. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.

19.- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. N Engl J Med. 2020; 382(20):e60. DOI: 10.1056/NEJMc2009787.

20.- Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, Pegorer MA, Attisani L, Cossu LG et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. J Vasc Surg. 2020. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.483.

21.- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel Coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020; 18(4): 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768

22.- Gauna M, Bernava J. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19 (RITAC). CorSalud. 2020; 12(1):60-63.

23.- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost [Internet]. 2020;18:1421---4. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14830>.

24.- Guía para el manejo y tratamiento de contactos y pacientes con covid-19 comité terapéutico covid-19 ministerio del poder popular para la salud república bolivariana de Venezuela. Abril 2021. Disponible en: http://www.inhrr.gob.ve/portal_2020/doc/covid19_tratamiento_esquema_240420_3pm.pdf.

25.- Proyecciones de epidemia en Venezuela por coronavirus 2019. Alejandro Rísquez, Blanca Márquez. Revista de la Facultad de Medicina, Volumen 43 – número 1, 2020.

26.- José A. Gonzalez-Fajardo, Marina Ansuategui, Carmen Romero, Alejandra Comanges, Diego Gómez-Arbeláez, Gabriela Ibarra, Ania Garcia-Gutierrez.

Mortality of COVID-19 patients with vascular thrombotic complications *Medicina Clínica* (English Edition), Volume 156, Issue 3, 12 February 2021, Pages 112-117

27.- The stratification of information by gender in COVID-19: an important link in the identification of risks. Karina Meléndez, Omar Pillaca-Pullo Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú 15 January 2021.

28.- Plasencia-Urizarri, Thais M., Aguilera-Rodríguez, Raúl, & Almaguer-Mederos, Luis E. (2020). Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(Supl. 1), e3389. Epub 10 de junio de 2020. Recuperado en 20 de abril de 2021, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2020000400002&lng=es&tlng=es.

29.- Díaz-Jiménez IV. Interpretación de las pruebas diagnósticas del virus SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (Supl 1):S51-S57.

30.- Castillo A., Felipe, Bazaes N., Diego, & Huete G., Álvaro. (2020). Radiología en la Pandemia COVID-19: Uso actual, recomendaciones para la estructuración del informe radiológico y experiencia de nuestro departamento. *Revista chilena de radiología*, 26(3), 88-99. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082020000300088>.

31.- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2950–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>. 16.

32.- Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the covid-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020;73:749–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.04.025>.

33.- Arga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395:1417–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).

34.- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention antithrombotic therapy, and follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020;75:2950–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>

35.- . Klok FA, Kruijff MJ, van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DA, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>

36.- Putu Lohita Rahmawati¹, Kumara Tini², Ni Made Susilawathi², I A Sri Wijayanti. Pathomechanism and Management of Stroke in COVID-19: Review of Immunopathogenesis, Coagulopathy, Endothelial Dysfunction, and Downregulation of ACE2. J Clin Neurol. 2021 Apr;17(2):155-163. <http://doi:10.3988/jcn.2021.17.2.155>.